

明 細 書

ペニシリン結晶及びその製造法

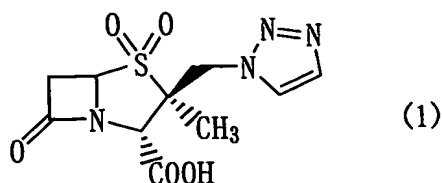
技 術 分 野

本発明は、ペニシリン結晶及びその製造法に関する。

背 景 技 術

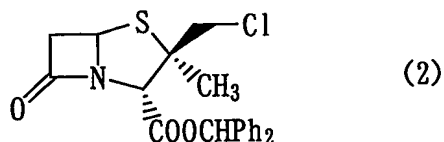
5

式(1)：



上記式(1)で表されるタゾバクタムは、抗菌活性が極めて弱いために、タゾバクタム単独では抗菌剤として使用されることはないが、細菌が産出するβ-ラクタマーゼと不可逆的に結合し、β-ラクタマーゼの活性を阻害する作用を有している。このため、タゾバクタムは、β-ラクタマーゼによって不活性化される既存の各種抗菌剤と併用され、β-ラクタマーゼ産生菌に対して該各種抗菌剤本来の抗菌作用を発揮させることができる(酒井克治、最新抗生物質要覧、第10版、第113頁)。

15 2β-クロロメチル-2α-メチルペナム-3α-カルボン酸ベンズヒドリルエステル(以下「CMPB」という場合がある)は、式(2)

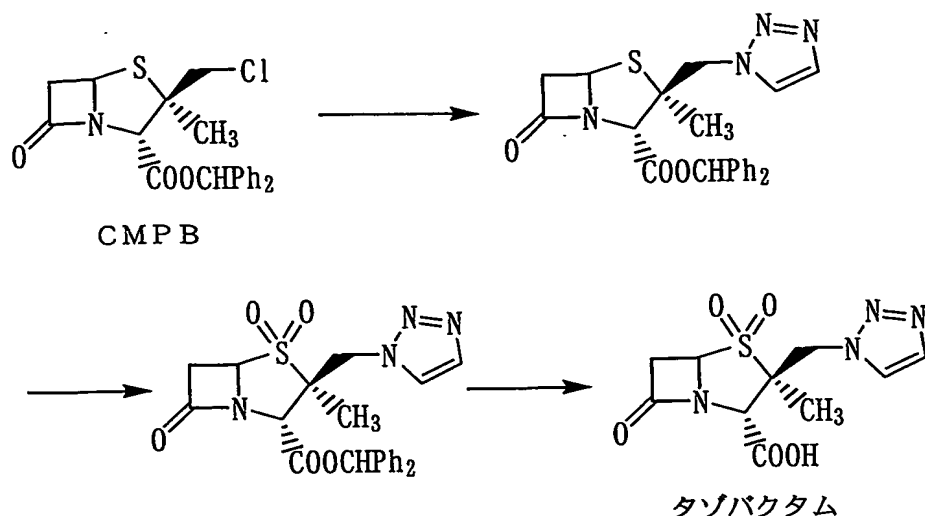


[式中、Phはフェニル基を示す。]

で表される化学構造を有している。

20 下記反応式に示すように、CMPBの2'位のトリアゾリル化反応、1位の酸化反応及び3位の脱エステル化反応を経て、CMPBからタゾバクタムを製造される。それ故、CMPBはタゾバクタムの合成中間体として有用である。

反応式



- CMPBは、例えば、2-オキソ-4-(ベンゾチアゾール-2-イル) ジチオ- α -イソプロペニル-1-アゼチジン酢酸ベンズヒドリルとハロゲン化水素酸とを、亜硝酸塩及び／又は亜硝酸エステルが存在下、溶媒中にて反応させる方法（日本特許第2602669号公報参照）、2-オキソ-4-(ベンゾチアゾール-2-イル) ジチオ- α -イソプロペニル-1-アゼチジン酢酸ベンズヒドリルと塩化銅とを溶媒中にて反応させる方法（米国特許第4496484号公報参照）等により製造されている。

- 上記日本特許第2602669号公報及び米国特許第4496484号公報に記載されている方法で得られるCMPBは、油状物である（後記比較例1及び比較例2参照）。このCMPBは、その分子内に脱離し易いハロゲン原子を有することから不安定であり、従って、例えば、上記方法で得られるCMPBを常温（室温）で保管すると、比較的短期間のうちに分解して品質が著しく低下するという欠点を有している。

- 医薬品の合成中間体にあつては、常温保存等の温和且つ経済的な条件下で分解、変質等を実質的に起こすことなく、長期間に亘って高品質を維持できるという安定性に優れていることが望まれている。そのため、CMPBにおいても、上記と同様に安定性に優れていることが望まれている。

発 明 の 開 示

- 本発明の一つの目的は、安定性に優れたCMPB結晶を提供することである。本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、CMPBを含む

溶液を濃縮し、得られる濃縮物をカラムクロマトグラフィーに付し、得られるCMPB含有フラクションを濃縮し、更に得られるCMPB含有濃縮物を特定の溶媒を用いて処理することにより、安定性に優れたCMPB結晶を取り出すことに成功した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

5 本発明は、下記1～4に示す結晶及び製造法を提供する。

1. 2β-クロロメチル-2α-メチルペナム-3α-カルボン酸ベンズヒドリルエステルの結晶。

2. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記に示す各格子面間隔にピークを有する上記1に記載

10 載の結晶。

d (格子面間隔)

7. 27～8.16

5. 36～5.93

4. 44～4.92

15 3. 64～4.37

3. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記に示す各格子面間隔にピークを有する上記1に記載の結晶。

d (格子面間隔)

20 7. 2787～8.1577

5. 3646～5.9292

4. 4430～4.9106

3. 6423～4.3602

4. (A) 2β-クロロメチル-2α-メチルペナム-3α-カルボン酸ベンズヒドリルエステル (CMPB) を含む溶液を濃縮する工程、

25

(B) 得られる濃縮物を、カラムクロマトグラフィーに付す工程、

(C) CMPB含有フラクションを濃縮する工程、及び

(D) 得られるCMPB含有濃縮物をエーテル溶媒に溶解し、次いでこの溶液に炭化水素溶媒を加えてCMPB結晶を析出させる工程

を含む、2β-クロロメチル-2α-メチルペナム-3α-カルボン酸ベンズヒドリルエステル結晶の製造方法。

- 5 本発明のCMPB結晶は、例えば、上記（A）～（D）工程を行うことにより製造される。

A工程

この工程で使用されるCMPBを含む溶液は、公知であり、例えば、日本特許第2602669号公報、米国特許第4496484号公報等に記載されている方法に従って得られるCMPBを含む反応溶液を包含する。

- 10 CMPBを含む溶液の濃縮には、公知の濃縮手段を広く適用することができる。このような濃縮手段としては、例えば、減圧濃縮等を挙げることができる。濃縮の際の温度は、50℃を超えないように、好ましくは-10～30℃、より好ましくは15～25℃とするのがよい。

- 15 CMPBを含む溶液の濃縮レベルは、次のB工程におけるカラムクロマトグラフィーによる精製処理に支障のない程度とするのがよい。

尚、本発明においては、A工程の濃縮に先立ち、CMPBを含む溶液から不溶物を濾過により除去しておくのが望ましい。

B工程

A工程で得られる濃縮物を、カラムクロマトグラフィーにより精製する。

- 20 この工程では、公知のカラムクロマトグラフィーを使用でき、例えば、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー等を挙げることができる。

シリカゲルとしては、特に制限はなく、市販品、例えば、ワコーゲル(Wakogel) C-200（和光純薬工業株式会社製）、シリカゲル(Silicagel) 60（メルク社製）等を広く使用できる。

- 25 シリカゲルの使用量は、使用するカラム径等により異なり一概には言えないが、カラム処理されるCMPB 1重量部に対し、通常2～200重量部程度、好ましくは10～100重量部程度である。

展開溶媒としては、カラムクロマトグラフィーに通常使用される溶媒を広く使用することができ、例えば、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素；酢酸メチ

- ル、酢酸エチル等のエステル；アセトン、メチルエチルケトン、ジ-n-ブチルケトン等のケトン；アセトニトリル；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル；n-ヘキサン等の脂肪族炭化水素；シクロヘキサン等の脂環式炭化水素等が挙げられる。これらの溶媒は、1種単独で、又は
- 5 2種以上を適当な割合で混合して使用することができる。

好ましい展開溶媒は、酢酸エチルとベンゼンとの混合溶媒である。酢酸エチル／ベンゼンの容量比は、通常約1／10～約1／30、好ましくは約1／15～約1／25である。

- 10 展開溶媒の使用量は、処理されるCMPBの量、シリカゲルの使用量、展開溶媒の種類等に応じて適宜選択される。

この工程で得られるCMPB含有フラクションを合わせ、次のC工程に供する。

C工程

- B工程で得られたCMPB含有フラクションは、公知の濃縮手段により濃縮される。このような濃縮手段としては、例えば、減圧濃縮等を挙げることができる。
- 15 濃縮の際の温度は、50℃を超えないように、好ましくは-10～30℃、より好ましくは15～25℃とするのがよい。

- CMPB含有フラクションを濃縮するに当たり、フラクション中の溶媒をできるだけ除去することが望ましいが、例えば、CMPB含有濃縮物に含まれる溶媒
- 20 量が80容量%以下、好ましくは60容量%以下、より好ましくは50容量%以下になるように濃縮するのがよい。

D工程

C工程で得られるCMPB含有濃縮物をエーテル溶媒に溶解し、次いでこの溶液に炭化水素溶媒を加えることにより、CMPB結晶を析出させる。

- 25 エーテル溶媒としては、CMPBを溶解し得る公知のエーテル溶媒を広く使用できる。好ましいエーテル溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。エーテル溶媒は、1種単独で、又は2種以上を混合して使用される。

エーテル溶媒の使用量としては、CMPB含有濃縮物をエーテル溶媒に溶解で

きる量であればよく、CMPB含有濃縮物中のCMPB 1kgに対して、通常0.5～5リットル程度、好ましくは0.80～3リットル程度とすればよい。また、CMPB含有濃縮物中に含まれる溶媒に対して等容積量以上となるように、エーテル溶媒を使用するのが好ましい。

- 5 CMPB含有濃縮物をエーテル溶媒に溶解する際の温度は、通常－30～50℃程度、好ましくは－10～30℃程度がよい。

炭化水素溶媒としては、CMPBを容易に溶解しない公知の炭化水素溶媒を広く使用できる。このような炭化水素溶媒としては、例えば、n－ペンタン、n－ヘキサン、n－ヘプタン、n－オクタン等の脂肪族炭化水素、シクロヘキサン等
10 の脂環式炭化水素等が挙げられる。これらの中でも脂肪族炭化水素が好ましく、n－ヘキサンがより好ましい。

炭化水素溶媒の使用量は、CMPBが析出してくる量であればよく、使用したエーテル溶媒に対して、通常0.1～20倍重量程度、好ましくは0.5～10倍重量程度を、徐々に加えればよい。

- 15 炭化水素溶媒を添加する際の温度は、晶析効率の観点から、通常－30～50℃程度、好ましくは－10～30℃程度がよい。

晶析により生成したCMPB結晶は、公知の分離操作により、エーテル溶媒及び炭化水素溶媒から分離される。分離操作としては、例えば、濾過操作、遠心分離操作等を挙げることができる。濾過操作は、常圧下、加圧下及び減圧下のい
20 んで行ってもよい。

本発明方法においては、上記A工程～D工程の一連の操作を、できるだけ速やかに、連続して行うのが望ましい。

発明の効果

本発明のCMPB結晶は、その分子内に脱離し易いハロゲン原子を有するにも
25 拘わらず、1ヶ月以上の長期間に亘り室温下で保存しても、分解、変質等が実質的に起こらず安定であり、高品質を維持できる。

また、本発明のCMPB結晶を有機溶媒、例えば塩化メチレンに溶解した溶液中において、CMPBは長期に亘って極めて安定であり、実質的に分解が生じない。このため、例えば、本発明のCMPB結晶を、前記反応式に示すCMPBの

2'位のトリアゾリル化反応に使用した場合、目的とするトリアゾリル化物の収率を高めることができる。

それ故、本発明のCMPB結晶は、タゾバクタム等の医薬品の合成中間体として好適に使用できる。

5

図面の簡単な説明

図1は、参考例1で得られる泡状物のX線粉末回折パターンである。

図2は、実施例1で得られるCMPB結晶のX線粉末回折パターンである。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例、実施例、比較例及び試験例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

10

参考例1

2-オキソー-4-(ベンゾチアゾール-2-イル)ジチオ- α -イソプロペニル-1-アゼチジン酢酸ベンズヒドリルエステル45.8gのジクロロメタン240ml溶液に、氷冷下35%塩酸48.6ml及び5℃の冷水48.5ml
15を加え、次いで36%亜硝酸ナトリウム水溶液18mlを30分間に亘って滴下した。この混合物を氷冷下に1時間攪拌後、析出物を濾去し、濾液の有機層を分液した。有機層を冷水にて2回洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、有機層を減圧濃縮して、泡状物40gを得た。

この泡状物は、 ^1H -NMRスペクトルからCMPBであることが確認された。
20モノクロメーターを通した $\lambda=1.54182\text{ \AA}$ の銅放射線により、明確なX線粉末回折パターンが得られなかったことから、この泡状物はアモルファスであることが判明した。

図1に、上記泡状物のX線粉末回折パターンを示す。

実施例1

25 A工程：

2-オキソー-4-(ベンゾチアゾール-2-イル)ジチオ- α -イソプロペニル-1-アゼチジン酢酸ベンズヒドリルエステル45.8gのジクロロメタン240ml溶液に、氷冷下35%塩酸48.6ml及び5℃の冷水48.5mlを加え、次いで36%亜硝酸ナトリウム水溶液18mlを30分間に亘って滴下

した。この混合物を氷冷下に1時間攪拌後、析出物を濾去し、濾液の有機層を分液した。有機層を冷水にて2回洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、塩化メチレンの量が40mlになるように有機層を減圧濃縮した。

B工程：

- 5 得られる濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（充填剤：ワコーゲル C-200、1kg使用；展開溶媒：ペンゼン／酢酸エチル＝20／1（容量比））に付し、CMPB含有フラクションを得た。これらのCMPB含有フラクションを合わせた。

C工程：

- 10 合わせたCMPB含有フラクションを直ちに20℃で減圧下で、濃縮物中の溶媒量が、約10容積%になるまで濃縮した。

D工程：

- 15 得られるCMPB含有濃縮物に20℃でジエチルエーテル50mlを添加して溶液とし、これにn-ヘキサン100mlを徐々に加えることにより、結晶が析出した。

析出した結晶を減圧濾過により取り出し、これをn-ヘキサンで洗浄した後、室温で減圧乾燥した。収量は16.4gであった。

得られた結晶は、 ^1H -NMRスペクトルより、CMPBであることが確認された。

- 20 ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) :

1.33 (s, 3H), 3.12 (dd, $J=2\text{Hz}$, 16Hz , 1H), 3.60 (s, 1H), 3.61 (dd, $J=4\text{Hz}$, 16Hz , 1H), 5.13 (s, 1H), 5.26, 5.34 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 2H), 5.41 (dd, $J=2\text{Hz}$, 4Hz , 1H), 7.25-7.40 (m, 10H)

- 25 この結晶について、モノクロメーターを通した $\lambda=1.5418\text{\AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンを測定した。その結果、下記に示す明確なX線パターンが得られた。

d (格子面間隔) 相対強度 (I/I_0)

9.461 0.21

| | | |
|----|----------|--------|
| | 7. 7 6 9 | 0. 5 0 |
| | 7. 6 6 2 | 0. 5 1 |
| | 6. 5 0 6 | 0. 3 5 |
| | 5. 6 4 7 | 1. 0 0 |
| 5 | 5. 2 4 8 | 0. 2 9 |
| | 4. 7 6 1 | 0. 3 0 |
| | 4. 6 7 7 | 0. 4 0 |
| | 4. 3 5 8 | 0. 2 5 |
| | 4. 2 7 5 | 0. 2 8 |
| 10 | 4. 1 5 3 | 0. 5 1 |
| | 3. 9 0 7 | 0. 1 9 |
| | 3. 8 3 4 | 0. 3 6 |
| | 3. 4 4 8 | 0. 2 6 |
| | 3. 2 0 0 | 0. 1 9 |

15 図2に、該結晶のX線粉末回折パターンを示す。

比較例1

参考例1と同様にして得られた泡状固体20gにアセトンを加えて、泡状固体をアセトンに溶解させ、不溶物を濾過して取り除いた。濾液を濃縮し、得られた濃縮物にジエチルエーテル25mlを加えて、晶析を試みた。

20 しかしながら、固体の析出は認められず、均一の溶液のままであった。更に、この溶液にn-ヘキサンを徐々に添加したが、固体の析出は認められず、最終的に油状物が遊離した。

比較例2

25 参考例1で得られた泡状物40gを直ちにジクロロメタン40mlに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー（充填剤：ワコーゲル C-200、1kg使用；展開溶媒：ペンゼン/酢酸エチル＝20/1（容量比））に付し、CMPB含有フラクションを直ちに20℃で減圧下に濃縮し、油状物を得た。

この油状物は、¹H-NMRスペクトルからCMPBであることが確認された。

試験例1

実施例1のCMPB結晶（純度100%）5g及び参考例1のCMPBアモルファス（純度99.2%）5gをそれぞれ試験管に入れ、密封し、室温（20～30℃）で1ヶ月保存した後、それらの純度を調べた。純度の測定は、液体クロマトグラフィーで行った。

- 5 その結果、実施例1のCMPB結晶の純度は95%であり、分解、変質等が実質的に起こらず安定であり、高品質を維持できることが判明した。これに対して、参考例1のCMPBアモルファスの純度は67%であり、安定性に乏しいことが明らかになった。

試験例2

- 10 CMPB結晶（純度97%、実施例1のCMPB結晶を20日間室温（約25℃）にて保管したもの）1g及びCMPBアモルファス（純度78%、参考例1のCMPB結晶を20日間室温（約25℃）にて保管したもの）1.244gをテストサンプルとした。

- 15 これらのサンプルをそれぞれフラスコに入れ、塩化メチレン10mlをそれぞれ加えて溶解した後、密封した。CMPBサンプルの塩化メチレン溶液を室温（約25℃）で攪拌し、3.5時間後及び6時間後の溶液中に残存しているCMPB量を液体クロマトグラフィーで測定した。試験前のCMPB結晶中のCMPB量又はCMPBアモルファス中のCMPB量と、比較した。

- 20 その結果、CMPB結晶サンプルを塩化メチレンに溶解した液中の3.5時間後のCMPB量及び6時間後のCMPB量は、始めのCMPB結晶中のCMPB量と全く同じであり、CMPBは塩化メチレン中で分解していなかった。これに対して、CMPBアモルファスサンプルを塩化メチレンに溶解した液中の3.5時間後のCMPB量及び6時間後のCMPB量は、始めのCMPBアモルファス中のCMPB量を基準にしてそれぞれ86.8%、63.4%であり、CMPB
25 が塩化メチレン中で徐々に分解していることが明らかになった。

請求の範囲

1. 2β -クロロメチル- 2α -メチルペナム- 3α -カルボン酸ベンズヒド
リルエステルの結晶。

2. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線
5 粉末回折パターンにおいて、下記に示す各格子面間隔にピークを有する請求の範
囲第1項に記載の結晶。

d (格子面間隔)

7. 27 ~ 8. 16

5. 36 ~ 5. 93

10 4. 44 ~ 4. 92

3. 64 ~ 4. 37

3. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉
末回折パターンにおいて、下記に示す各格子面間隔にピークを有する請求項1に
記載の結晶。

15 d (格子面間隔)

7. 2787 ~ 8. 1577

5. 3646 ~ 5. 9292

4. 4430 ~ 4. 9106

3. 6423 ~ 4. 3602

20 4. (A) 2β -クロロメチル- 2α -メチルペナム- 3α -カルボン酸ベン
ズヒドリルエステル (CMP B) を含む溶液を濃縮する工程、

(B) 得られる濃縮物を、カラムクロマトグラフィーに付す工程、

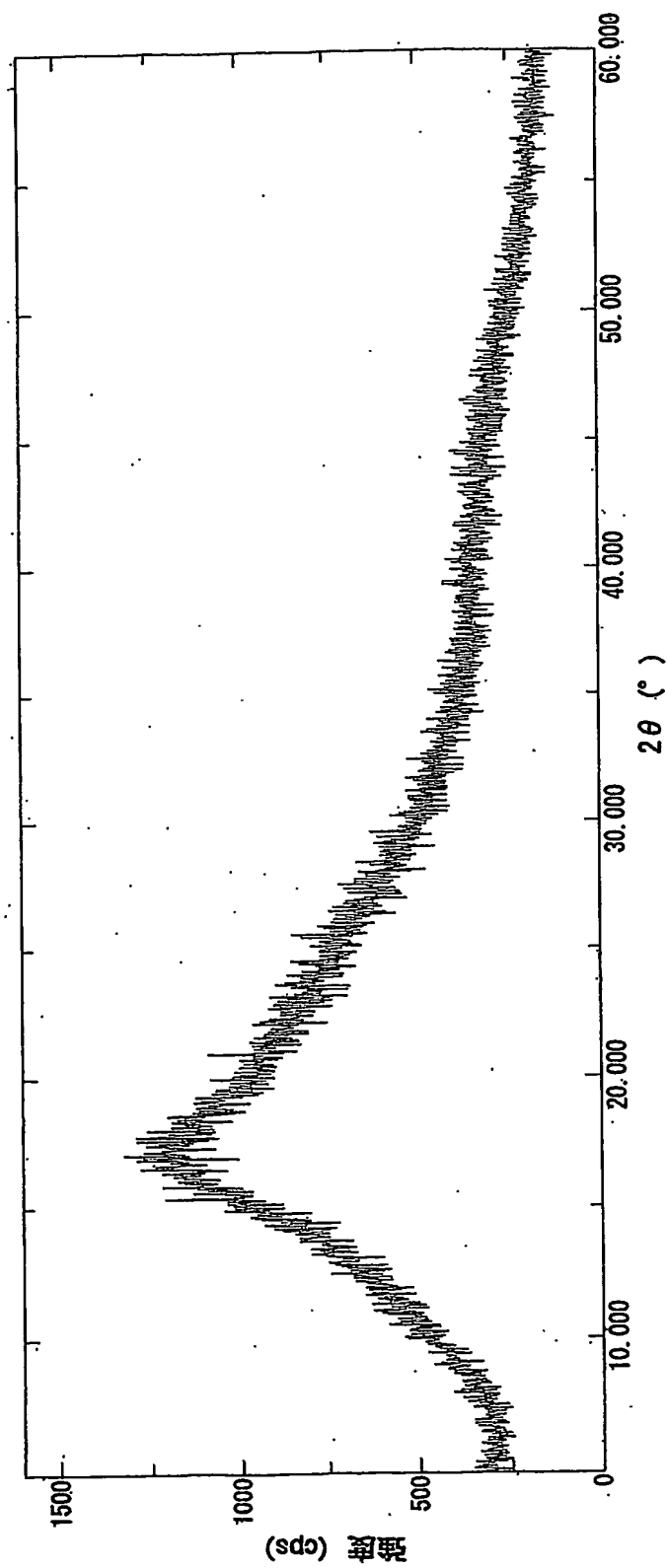
(C) CMP B含有フラクションを濃縮する工程、及び

(D) 得られるCMP B含有濃縮物をエーテル溶媒に溶解し、次いでこの溶液に
25 炭化水素溶媒を加えてCMP B結晶を析出させる工程

を含む、 2β -クロロメチル- 2α -メチルペナム- 3α -カルボン酸ベンズヒ
ドリルエステル結晶の製造方法。

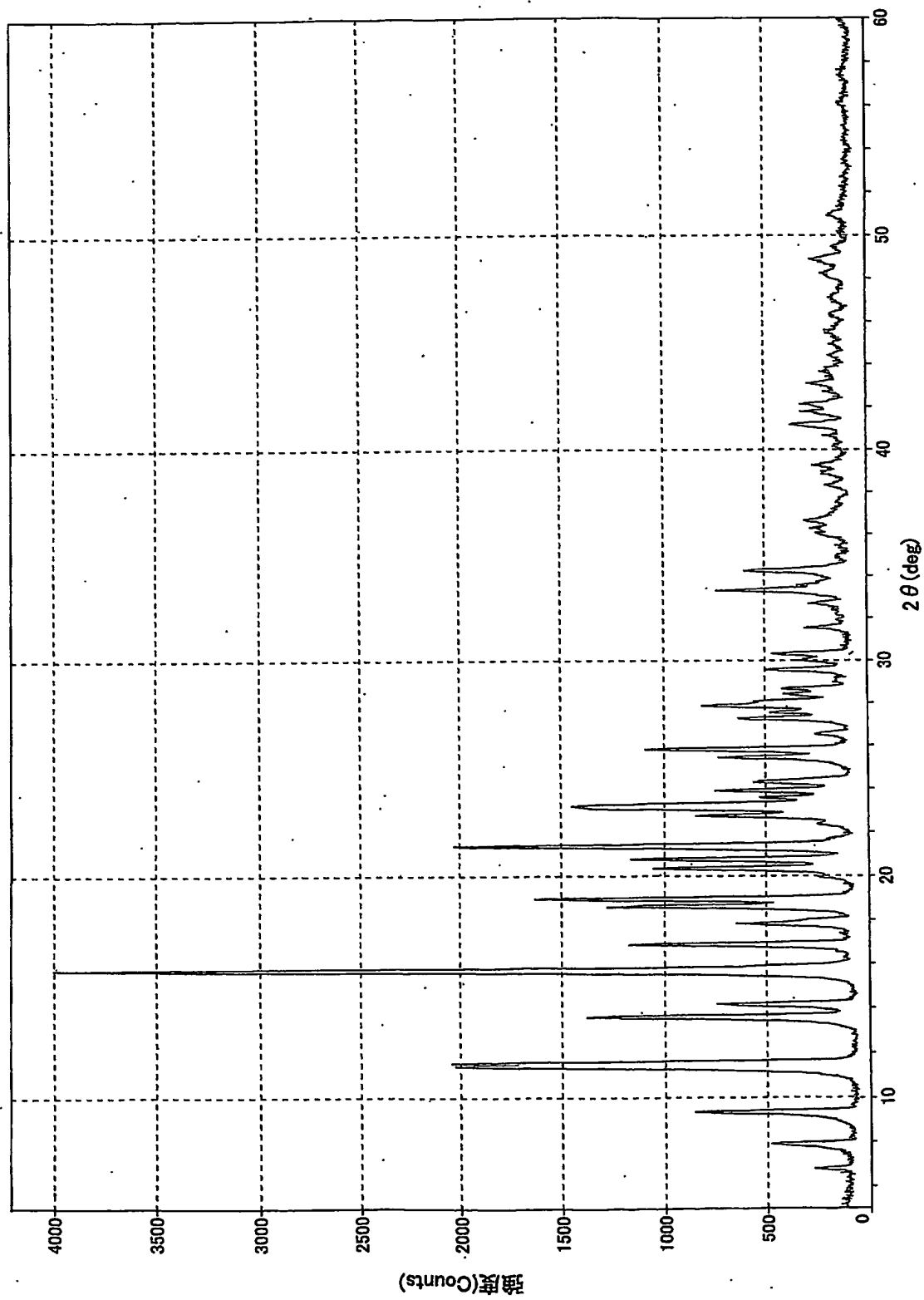
1/2

図 1



2/2

図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/015305

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D499/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D499/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | JP 2002-53581 A (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 19 February, 2002 (19.02.02), & WO 2002/14325 A1 | 1-4 |
| A | JP 2002-53582 A (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 19 February, 2002 (19.02.02), & WO 2002/16371 A1 | 1-4 |
| A | JP 08-505645 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 June, 1996 (18.06.96), & EP 678095 A | 1-4 |
| A | WO 02/092605 A1 (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 21 November, 2002 (21.11.02), & JP 14-338578 A | 1-4 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 November, 2004 (05.11.04)

Date of mailing of the international search report
22 November, 2004 (22.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D 499/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 499/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A | JP 2002-53581 A (大塚化学株式会社) 2002. 02. 19 & WO 2002/14325 A1 | 1-4 |
| A | JP 2002-53582 A (大塚化学株式会社) 2002. 02. 19 & WO 2002/16371 A1 | 1-4 |
| A | JP 08-505645 A (大鵬薬品工業株式会社) 1996. 06. 18 & EP 678095 A | 1-4 |
| A | WO 02/092605 A1 (大塚化学株式会社) 2002. 11. 21 & JP 14-338578 A | 1-4 |

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 11. 2004

国際調査報告の発送日

22.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4P

8213

電話番号 03-3581-1101 内線 3492